

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

426 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Gabriel MATTEI

né le 7 décembre 1910 à Bône (Algérie)

Contribution à l'Étude

de la

Maladie de Nicolas et Favre

(Complications nerveuses)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Gabriel MATTEI

né le 7 décembre 1910 à Bône (Algérie)

Contribution à l'Étude

de la

Maladie de Nicolas et Favre

(Complications nerveuses)

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVAST.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ELINE Pathologie chirurgicale.
 RIETY Pathologie médicale.
 NARD (Hen ri) Pathologie médicale.
 NARD Etie nne. Pathologie médicale.
 SANÇON (Ju stin). Hydrologie.
 ULIN Pathologie médicale.
 LLIARD Histologie.
 THALA Pathologie médicale.
 EVALLIER Pathologie médicale.
 STE Pathologie médicale.
 OGNON Physique.
 Y Urologie.
 NCK Pathologie chirurgicale.
 ALLIARD Parasitologie.
 ASTINEL Bactériologie.
 E GAUDART D'ALLAINES. Patholog.
 chirurgicale.
 AYET Physiologie.
 E GENNES .. Pathologie médicale.
 ROUD Histologie.
 AGUENAU .. Pathologie médicale.
 ALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 UGUENIN ... Anatomie pathologique.
 ANNON Hygiène.
 COMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN ← Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAIL LIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

GLAVE Pathologie chirurgicale.
 USQUET Pharmacologie.
 AILLEY-BERT Physiologie.
 ENIOT Obstétrique.
 EITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER ... Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN ...		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL ...		GATELLIER ...	
JONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

DE MA MERE

*En souvenir reconnaissant de tout ce qu'ils
ont fait pour moi.*

En témoignage de mon affection.

A MA SOEUR

A MA FAMILLE

A MARIE-ANNE TESSON ET SES PARENTS

*Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression
de ma grande affection et profonde reconnaissance.*

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
nos sentiments respectueux et reconnaissants.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Les complications nerveuses de la maladie de Nicolas Favre sont à peine connues, leur existence même chez l'homme commence à peine à être signalée par quelques auteurs. Tout au plus peut-on compter depuis 1931, une quinzaine de publications — observations cliniques ou travaux expérimentaux — qui tendent à montrer la réalité de l'existence de certaines manifestations nerveuses au cours de la lymphogranulomatose bénigne.

Récemment, Lévy Valensi, de Sèze, Imbona et leur élève Grunberg ont souligné dans plusieurs publications le pouvoir neurotrope du virus de la maladie de Nicolas Favre en insistant sur le rôle de certaines associations microbiennes dans le déterminisme de ces complications nerveuses.

Nous voudrions simplement dans notre thèse faire une mise au point de cette question en rassemblant les travaux cliniques et expérimentaux encore disparates qui ont été publiés sur ce sujet au cours de ces dernières années.



Comment est-on arrivé à soupçonner le rôle possible de la maladie de Nicolas Favre — maladie vénérienne en apparence frappant uniquement les organes génitaux — dans la production de certaines manifestations nerveuses ? Si on jette un coup d'œil en arrière, on constate que, bien que de connaissance relativement récente (la première description de Nicolas et Favre date de 1913), la lymphogranulomatose bénigne a rapidement quitté le cadre d'une maladie vénérienne localisée comparable au chancre mou pour devenir une maladie générale. Cette extension considérable du cadre de cette maladie n'a été possible que grâce à la découverte par Frei en 1925, d'une réaction d'allergie cutanée. Cette découverte a permis de faire rentrer dans le cadre de la même maladie : des formes cutanées pures (Sézary et Bardin), une forme lymphangitique (Nicolas), une forme cutanée inflammatoire (Chevalier) et surtout une forme ano-rectale qui depuis les travaux de Jersild, de Bensande et Lambling, de Rachet et Cachera, semble expliquer la grande majorité des rétrécissements du rectum. Ajoutons enfin que récemment la Société de Dermatologie

a consacré une séance à l'étude des ulcérations génitales chroniques et de leur rapport avec la maladie de Nicolas Favre.

Ainsi, la lymphogranulomatose bénigne est-elle considérée à l'heure actuelle comme une maladie vénérienne, à porte d'entrée génitale mais dont les localisations sont nombreuses et variées.

En 1931, Nicolas signalait au cours de la maladie, de la céphalée de la fièvre, de la raideur de la nuque. Il attribuait déjà ces phénomènes à une réaction méningée passagère. D'autres auteurs ont été frappés par ces manifestations nerveuses : en 1936 Von Haam et d'Aunoy décrivent également la céphalée de la maladie de Nicolas et Favre ; accompagnée de vertiges et de nausées, cette céphalée est parfois suffisante pour forcer le malade à garder le lit. La photophobie avec parfois raideur de la nuque et douleur irradiant vers le bas de la tête, ont également été signalées par ces auteurs.

Florencio Prats a observé la céphalée dans 52 pour 100 des cas de lymphogranulomatose inguinale ; Chevalier et J. Bernard ont observé un cas de « méningite chronique atténuée » au cours de la maladie de Nicolas et Favre. Marinesco et Grigoresco, Rajam, David et Loring, ont également

observé des cas sur lesquels nous reviendrons plus loin.

En dehors de ces faits cliniques, d'autres recherches ont encore contribué à individualiser ces complications. Ce sont certaines modifications du liquide céphalo-rachidien signalées d'une part par Midana et Vercellino, d'autre part par Mollaret et Vieuchange chez des sujets porteurs d'un bubon inguinal avec réaction de Frei positive. Si à ces faits, cliniques et biologiques on ajoute la notion déjà classique de l'affinité du virus lymphogranulomateux pour l'encéphale de certains animaux d'expérience — et surtout le singe — on comprend que l'étude des manifestations nerveuses de la maladie de Nicolas et Favre est digne d'intérêt et qu'elle sort du domaine des hypothèses.

II

EXPERIMENTATION

Les premiers travaux expérimentaux concernant la possibilité d'inoculer dans le névraxe de certains animaux le virus de la lymphogranulomatoose inguinale, datent de 1929, quand Hellerström et E. Wassen, réussirent à obtenir une méningo-encéphalite chez le singe par inoculation intracérébrale du virus et par passage en série du virus chez cet animal.

En 1931, Paul Chevalier, avec Lévy Bruhl et Moricard firent également des inoculations intracrâniennes chez différents animaux. Chez certains, ils obtinrent des méningo-encéphalites, parfois transmissibles en série. Exceptionnellement même, ils ont observé des méningo-encéphalites chez le lapin, par inoculation du virus dans l'œil de l'animal. Ces mêmes auteurs, n'ont pas pu obtenir la maladie chez le cobaye.

Reprenant les expériences d'Hellerström et Wassen, Levaditi, Ravaut, P. Lépine et Schoen, ont également déterminé la maladie chez le singe.

La méningo-encéphalite poradénique commence, chez le singe, 6-12 jours après l'inoculation ; elle se traduit par de la somnolence, de l'asthénie, des troubles de l'équilibre ; parfois apparaissent des signes méningés et des secousses cloniques. La mort survient en quelques semaines. L'autopsie montre une forte hyperémie de la méninge molle qui forme des plaques demi-transparentes ou opaques. Au microscope, on trouve des lésions très étendues du cerveau et du cervelet. La congestion est forte. L'infiltrat cellulaire est dense et formé de nombreuses cellules réticulaires. Ça et là, entre les cellules mésenchymateuses existent des amas de polynucléaires neutrophiles en voie de destruction. Les foyers méningés se prolongent par des infiltrats périvasculaires intra-encéphaliques ; ces infiltrats, généralement discrets, peuvent s'avancer jusqu'à la cavité ventriculaire.

L'origine poradénique des lésions observées chez le singe ne saurait être discutée ; la démonstration en a été donnée par Levaditi, A. Marie et Lépine : inoculée à un paralytique général (inoculation préputiale intra-dermique), une bouillie de cerveau malade, a donné après trente-cinq jours d'incubation, une poradénite typique.

Voici l'observation détaillée de cette expérimentation :

N..., 35 ans, paralytique général offrant tous les symptômes classiques et sérologiques : agitation, démence prononcée ; malariathérapie sans succès. Le 5 juin, une émulsion cérébrale concentrée provenant de cynocéphalus babuin, mort sept jours après l'inoculation transcrânienne (12° passage sur le singe de la souche Kam...) est inoculée par voie intradermique à la face interne du prépuce du malade N... Rien de particulier pendant l'incubation dont la durée a été d'environ 35 jours. Pas d'accident initial visible. Le 10 juillet 1931 on constate les modifications suivantes : adénopathie inguinale typique ; à droite quelques ganglions gros, tuméfiés, durs, déjà fixés en profondeur. A gauche, très grosse adénopathie dure, faisant sous la peau une saillie du volume d'un œuf. La palpation est indolente et n'arrive pas à séparer les ganglions les uns des autres. La peau n'est pas adhérente ni enflammée. Rien à l'endroit de l'inoculation : ni accident primitif, ni trace visible de l'inoculation. Ganglions sous axillaires non perceptibles. Cet essai autorisait Levaditi, A. Marie et Lépine à formuler les conclusions suivantes : les virus isolés des ganglions inguinaux d'un sujet atteint de lymphogranulomatose inguinale entretenu sur le singe par des inoculations intra cérébrales et ayant subi 12 passages sur cette espèce animale, conserve sa virulence pour l'homme. Inoculé par voie intradermique au prépuce d'un paralytique général, il

provoque une adénopathie inguinale bilatérale offrant l'aspect clinique et les caractères de la maladie Nicolas et Favre au début.

* * *

La même année Freund et Reiss publiaient leurs expériences concernant la transmissibilité du virus lymphogranulomateux au lapin par voie sous dure-mérienne et la production d'une méningo-encéphalite caractéristique chez cet animal, confirmée par des preuves cliniques, biologiques et histologiques.

Ionesco-Mihaesti a également inoculé le virus par voie péritonéale au singe et a pu obtenir une maladie caractérisée par des altérations du système réticulo-endothélial et des névrites ascendantes plus ou moins intenses entraînant une dégénérescence de certains territoires de la moelle (faisceaux de Goll et de Burdach) et des troubles analogues à ceux provoqués par les lésions du tabès humain. Voici le détail de leurs expériences :

Le virus utilisé provenait d'un malade ayant eu cinq à six semaines avant, des accidents herpétiformes sur la portion antérieure du gland qui ont guéri spontanément. Peu de temps après, les gan-

glions inguinaux du côté gauche ont commencé très rapidement à augmenter de volume ; un mois après la disparition de l'accident primaire on a procédé à l'ablation de la masse ganglionnaire qui consistait en une tumeur de forme irrégulière, de consistance inégale, ayant une dimension de 10 à 12 cm de diamètre. Pour l'inoculation leurs auteurs ont enlevé de façon aseptique des fragments du centre de cette tumeur dont l'examen macro et microscopique préalable avait confirmé le diagnostic clinique de lymphogranulome inguinal type Nicolas-Favre.

Le tissu normal a été broyé avec du sable de quartz stérilisé, dilué avec du sérum physiologique à raison de 1 pour 100 volumes. L'émulsion est filtrée et le filtrat obtenu inoculé par voie transcranienne et intra péritonéale à 2 singes. Après une incubation de 28-30 jours, un des animaux qui n'avait rien présenté jusqu'alors, montre de l'incertitude dans les mouvements des membres inférieurs, des troubles très nets de l'équilibre et une incoordination manifeste de tous les mouvements volontaires. Un jour après, on note une parésie très accentuée surtout du côté gauche ; après 3-4 jours les phénomènes s'accen-

tuent encore, l'animal tombe tantôt d'un côté tantôt de l'autre, il ne peut plus s'accrocher aux barreaux à cause de la parésie qui s'est étendue également au membre supérieur droit. Le 9 juillet l'animal reste immobile dans sa cage ; les muscles sont agités par des tremblements fibrillaires généralisés ; une tétraplégie spasmodique s'est installée ; la voix est presque complètement éteinte. L'animal manifeste en plus une raideur de la nuque ; le 10 juillet il meurt dans la journée.

A l'autopsie, des examens microscopiques des coupes du système nerveux central ont montré des altérations du névraxe. Infiltration des méninges par de nombreuses cellules plasmatiques, des polynucléaires et des macrophages à cytoplasma vacuolisé sur les coupes pratiquées à différents niveaux de la moelle cervicale, dorsale et lombaire, on observe une dégénérescence des tubes nerveux marquée surtout au niveau des cordons postérieurs à l'endroit du faisceau de Goll, offrant dans certaines régions l'aspect caractéristique du tabès dorsal. Cette dégénérescence se caractérise par la disparition de la myéline, la prolifération des noyaux névralgiques et des altérations du cylindre axe.

Ces constatations ont amené les auteurs à fournir les conclusions suivantes :

« Les phénomènes cliniques et les lésions his-
« topathologiques provoqués chez le singe par
« l'inoculation expérimentale du virus de lym-
« phogranulome inguinal, rappellent d'une ma-
« nière frappante ceux observés dans le tabès
« humain. Cette constatation nous suggère une
« relation possible entre certaines formes de cette
« maladie et le virus filtrable lymphogranuloma-
« teux. »

* * *

Sur la souris le virus provoque, après plusieurs passages sur le névraxe de cet animal, une maladie entraînant la mort, et qui se caractérise cliniquement par des troubles moteurs. Cottini a observé dans les lésions du cerveau de la souris infectée par le virus lymphogranulomateux, des éléments granulaires qu'il considère ainsi que divers auteurs, comme la forme visible du virus de la maladie de Nicolas-Favre.

En 1933, Phylactos expérimenta également, à l'hôpital d'Athènes, la transmissibilité du virus lymphogranulomateux au lapin par passages intra cérébraux en série. D'après cet auteur, le virus

de la maladie de Nicolas et Favre se transmet par passages en série au névraxe du lapin, provoquant une névraxite qui peut se manifester par des signes cliniques évidents ou rester latente. Cette infection latente peut devenir apparente par passages en série du virus de la même espèce d'animaux. L'apparition clinique de cette infection latente semble également pouvoir être déterminée par l'inoculation périphérique sous-cutanée. Enfin, l'inoculation du virus dans la cornée du lapin, s'obtient rarement et quand elle réussit, elle se manifeste par une kératite parenchymateuse diffuse. Cette infection cornéenne provoquée simultanément avec l'inoculation intra cérébrale du virus au même animal, paraît renforcer l'infection et précipite l'éclosion de la névraxite.

III

RECHERCHES CHEZ L'HOMME

La fréquence et l'importance de la céphalée existant à la phase de début de la maladie de Nicolas et Favre ont conduit certains auteurs à pratiquer des recherches sur le liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de lymphogranulomatose inguinale.

Mindana et Vercellino ont étudié le liquide céphalo-rachidien d'individus porteurs de poradénite inguinale avec réaction de Frei positive. Tous ces sujets étaient indemnes de toute syphilis ancienne ou récente. Voici les résultats auxquels ils sont arrivés : sur onze sujets, neuf avaient une composition normale du liquide céphalo-rachidien ; deux, présentaient dans ce liquide des éléments pathologiques. Chez l'un : réaction de Paudy, de Nonne, de Weichbrodt, de Boltz positives avec augmentation du taux des protéines et du nombre des cellules ; chez l'autre : positivité des réactions de Nonne, de Weichbrodt, de Boltz et augmentation du taux des protéines.

Ces mêmes auteurs, se basant sur les travaux de Marchionini et Ottenstein sur l'importance diagnostique du pouvoir amylolytique du liquide céphalo-rachidien, ont dosé le taux en ferment du liquide céphalo-rachidien chez ces mêmes malades. Selon les auteurs précités, les variations du taux de l'amylase constituent un révélateur des plus sensibles des altérations du système nerveux central. Sur les 2 malades étudiés par Midana et Vercellino, les deux dont le liquide était pathologique, présentaient une activité fermentative nulle. Ils attribuent ce fait à l'infection poradénique et spécialement à une localisation précoce du virus sur le système nerveux.

Pour confirmer cette interprétation, ces auteurs ont pratiqué des réactions de Frei avec ce liquide pathologique et ils ont constaté que les intra-dermo réactions pratiquées avec les deux liquides pathologiques ont eu chez des sujets atteints de poradénite inguinale un résultat typiquement positif. Au contraire, les intra-dermo réactions pratiquées au moyen des neuf autres liquides, ont eu un résultat négatif.

Ces recherches, confirment pour ces auteurs, l'affinité particulière du virus pour le système nerveux central.

D'autres auteurs ont également étudié le liquide céphalo-rachidien humain au cours de la maladie de Nicolas et Favre. Kitagawa a observé une élévation de la pression du liquide et Von Haam et d'Aunoy, en recherchant la virulence du liquide céphalo-rachidien chez huit malades atteints de lymphogranulomatose inguinale bénigne, au début de l'affection, ont réussi dans deux cas, à infecter la souris par inoculation intra-cérébrale et à réaliser des passages en série.

Mollaret et Vieuchange ont également étudié le liquide céphalo-rachidien de deux malades atteints de poradénolymphite. Il s'agissait de deux sujets, dont l'un était atteint de rectite lymphogranulomateuse avec réaction de Frei positive ; l'autre, d'adénite inguinale suppurée avec Frei également positif. Dans les 2 cas, le liquide céphalo-rachidien présentait des modifications importantes, de même sens, consistant essentiellement dans des modifications de la précipitation du benjoin colloïdal.

Dans le premier cas, on a observé une précipitation totale dans le tube 2 et partielle dans le tube 3 ; dans le second cas, la précipitation était encore plus élargie, toujours dans la première partie de la courbe.

Enfin, Hector Crux constate chez certains lymphogranulomateux, de l'hyperglycorachie (0 gr. 95 à 1 gr. 15 pour 1000) ainsi qu'une augmentation légère du chiffre de l'urée et des chlorures. Ce même auteur a pu observer une leucocytose surtout lymphocytaire.

De toutes ces recherches on peut conclure que les altérations constatées viennent à l'appui de la notion d'une affinité neurotrope certaine du virus de la lymphogranulomatose inguinale.

IV

ETUDE CLINIQUE

Il est impossible de donner à l'heure actuelle une étude clinique complète des manifestations nerveuses de la lymphogranulomatose inguinale. Les observations publiées se chiffrent à peine à une quinzaine et ce n'est guère qu'au cours des dernières années que l'attention des auteurs a été attirée vers l'étude de ces complications. Aussi nous bornerons-nous à énumérer les différentes formes cliniques observées jusqu'à présent.

CÉPHALÉE. — Nous l'avons déjà dit, la céphalée semble extrêmement fréquente à la phase initiale, aiguë, de la maladie. Nicolas la signalait en 1931. Von Haam et d'Aunoy écrivent que la céphalée au cours de la maladie de Nicolas et Favre est précoce, qu'elle est « tenace ; de caractère constrictif, siégeant dans la région supérieure du front, elle irradie occasionnellement « dans les deux tempes et dans les orbites ». Parfois elle s'accompagne de vertiges et de nausées, forçant le malade à rester au lit.

DOULEURS. — Dans une observation que nous reproduisons plus loin, Chevalier et J. Bernard insistent sur les douleurs osseuses qu'ils ont observé chez une de leurs malades atteinte de lymphogranulomatose et chez qui une ponction lombaire montra une réaction méningée à type lymphocytaire. Ce sont surtout des douleurs qui frappent les os longs, elles sont vives et surviennent par crises. Aucun analgésique ne les calme complètement. Ces douleurs s'accompagnaient dans le cas cité d'algies faciales et de céphalée violente.

CONVULSIONS. — David et Loring ont observé un cas d'épilepsie chez une femme qui avait été traitée autrefois pour une lymphogranulomatose inguinale. En présence de ce cas, les auteurs concluent à une relation possible entre la lymphogranulomatose inguinale et une méningo-encéphalite d'origine inconnue. A noter que ces crises convulsives furent progressivement améliorées par des injections intra veineuses de tartrate d'antimoine. A la suite de ce cas, les auteurs préconisent l'emploi de la réaction de Frei dans d'autres cas d'épilepsie essentielle.

Obs. N° 1. — Mme H. N., âgée de 32 ans, admise au Cook County Hôpital depuis le 30 novembre 1925, avait été opérée six ans auparavant d'hémorroïdes et de fistules anales. Depuis lors elle avait souffert d'abcès péri rectaux, rétrécissement du rectum, incontinence des matières. L'examen montra un rétrécissement du rectum à 5 cm. environ de l'anus. Une induration marquée de la paroi rectale, aussi loin qu'on pût la palper à travers le vagin, de nombreuses fistules recto-vaginales et péri rectales furent découvertes. La réaction de Bordet-Wasserman était négative.

Il n'y avait aucun antécédent de blennorragie.

Le 21 décembre, au cours d'une intervention pour pratiquer un anus iliaque gauche, on trouva que le sygmoïde et le colon descendant étaient indurés et hypérémiés avec un raccourcissement prononcé du méso du sygmoïde. Le processus morbide semblait s'être propagé du rectum vers le haut, atteignant le colon. On pratique un anus cœcal.

La malade fut perdue de vue jusqu'au 1^{er} août 1927. A ce moment, elle fut admise pour douleurs et distension abdominales et diarrhée ; et l'on pratiqua un anus iléal de façon à dériver le courant fécal des voies inférieures : colon et rec-

tum. Le 27 septembre 1932, elle revient en racontant que depuis 1928, elle avait des pertes de connaissance ; la première s'était produite brusquement et sans prodromes pendant qu'elle était en train de travailler à la machine à coudre.

Elle fut transportée à l'hôpital et y resta 4 jours durant dans un état comateux. A ce moment-là on porta le diagnostic d'épilepsie essentielle et la malade fut traitée au gardénal. En 1932, les pertes de connaissance augmentèrent de fréquence jusqu'à ce que, en février 1933, elle en vint à avoir de 4 à 6 crises par semaine, chacune durant environ deux heures. On pratiqua alors la réaction de Frei qui se montra fortement positive. En février 1933, elle ne pesait plus que 38 kg. 500. On lui administra alors du tartrate d'antimoine et de potassium par voie intra-veineuse à la dose de 10 cc³ d'une solution à 1 %, deux fois par semaine. A partir de ce moment-là, la malade fut traitée continuellement et son état s'améliora graduellement. Elle pèse actuellement 57 kg. 500. Depuis le début du traitement à l'antimoine, il y eut une diminution de la fréquence et de l'intensité des pertes de connaissance. La malade resta 5 semaines sans subir une crise. Elle peut maintenant pré-

voir les crises. La durée de celles-ci est maintenant de une à dix minutes.

MÉNINGITE.

Obs. N° 2. — La méningite chronique atténuée de la poradénite inguinale humaine. — Paul Chevalier et Jean Bernard (« *Le Sang* », 1932, page 573).

Mme B., 38 ans, dont le mari est atteint de maladie de Nicolas et Favre, constate, en mai 1931, l'apparition d'une masse inguinale droite, suivie quelques jours plus tard de l'apparition d'une masse inguinale gauche. Ces masses sont bosselées et douloureuses, chaudes et atteignent bientôt le volume d'un œuf de cane. Aucune ulcération génitale. Après un mois, en juin 1931, la peau rougit et une fistule se forme qui laisse sourdre du pus. Ce pus est mal lié, dit la malade qui à ce moment réside à Lyon où elle est soignée par un élève du Professeur Nicolas, qui porte le diagnostic de maladie de Nicolas-Favre ; elle refuse d'entrer à l'Hôpital et de subir la petite opération chirurgicale qui lui est proposée.

Pendant un an, la maladie continue d'évoluer selon le mode classique ; alternatives d'ouverture et de fermeture ; formations de nombreux clapiers

purulents qui se fistulisent. En décembre dernier, grosse poussée aiguë avec nouveaux foyers suppurants. Nous voyons la malade en février 1932. Les deux aines sont labourées de cicatrices rougeâtres qui témoignent du grand nombre de fistules antécédentes. On palpe encore des ganglions gros, peu sensibles et fermes ; le plus gros siège à la partie supéro-interne de l'aine gauche et a le volume d'une noix verte.

Malgré l'absence d'adénopathies iliaques perceptibles, l'aspect est typique de la poradénite inguinale.

Plusieurs réactions de Frei sont fortement et longuement positives.

Mais en même temps la malade se plaint de troubles nerveux. Nous n'y attachâmes d'abord qu'une importance minime car, il y a cinq ans, la malade avait traversé une période de faiblesse avec douleurs dans les membres et l'on avait porté le diagnostic de rhumatisme avec neurasthénie. Depuis cette époque, elle est sujette aux maux de tête.

Cependant, la malade insiste sur les symptômes qu'elle présente aujourd'hui et qui sont, dit-elle, différents de ceux qu'elle avait présenté antérieurement. Ces troubles datent de 2 mois.

Ce sont essentiellement des douleurs qui siègent dans les os, en particulier les os des membres inférieurs, des membres supérieurs et du rachis ; la malade se plaint particulièrement de l'humérus et du tibia. Les douleurs sont vives et s'exagèrent par crises sans horaire fixe. Leur description rappelle de très près celle des douleurs ostéocopes de la syphilis. Aucun analgésique ne les calme complètement. Ces douleurs siègent aussi à la face, en particulier dans l'os malaire droit et dans la racine du nez. Elles s'accompagnent de céphalée et d'algies faciales tantôt sourdes, tantôt intolérables, sans horaires fixes. La position verticale augmente la céphalée ; la position couchée tend à la calmer.

Examen général négatif. Aucun trouble nerveux organique. Yeux normaux ; la recherche soigneuse de la syphilis acquise ou héréditaire est négative. Examen de sang en février 1932 : leucocytes 12.800 dont 69 % neutro, eosino 5, masto 0, lympho 4,5, monocytes 25.

Nous instituons un traitement par les sels d'or, qui après quelques injections, n'amène aucune amélioration. A la demande de la malade nous faisons une ponction lombaire.

Liquide clair comme de l'eau de roche ; tension

normale ; toutes les épreuves syphilitiques sont négatives ; albumine 0,27 ; on trouve 11,4 éléments par mm³, presque tous des lymphocytes. Les milieux de cultureensemencés restent stériles.

MÉNINGO-ENCÉPHALITE.

Obs. N° 3. — Exposé d'un cas de lymphogranulomatosé inguinale mortelle par méningo-encéphalite, par R. V. Rajam, Hôpital de Madras (*Brit. J. Ven. Dis.*, oct. 1936, p. 237-241) (Résumé).

Un homme, âgé de 27 ans, est entré dans le service de vénéréologie de l'hôpital de Madras, le 6 février 1935 avec une lymphogranulomatosé inguinale vieille de 3 semaines.

A son entrée, le malade se trouve dans un mauvais état général avec température à 40°. Il n'y avait aucune excoriation, aucune porte d'entrée dans l'aire génitale, ni dans l'urètre. On découvrait seulement une grande, une large tuméfaction allongée dans l'aîne droite, constituée par des ganglions durs, douloureux avec péri-adénite.

La peau au niveau de la tuméfaction était épaisse, œdématisée et rugueuse. Les ganglions iliaques du même côté étaient aussi augmentés de

volumineux et douloureux. Il n'y avait pas d'autres lésions cutanées ou muqueuses.

EXAMEN DU SANG : Les réactions de Kahn et de Wassermann étaient négatives. L'épreuve intradermique de Frei était fortement positive avec tendance à donner une pustule. Le malade resta 3 jours à la clinique et partit. On ne pût instituer d'autre traitement que des applications chaudes sur l'aïne pendant la période qu'il resta à l'hôpital. Neuf jours plus tard, le malade fut ramené à l'hôpital dans le coma et l'on put reconstituer son histoire d'après les dires de son entourage.

Le 12 février 1935, il avait subi une opération sur ses bubons par un charlatan. Le malade semblait se trouver très bien durant trois jours. A 3 heures du matin, le 15 février 1935, il fut pris d'une forte fièvre, commença à se conduire d'une façon étrange et très rapidement subit une crise convulsive généralisée.

Dès la première crise, il tomba dans le coma et le malade fut amené à l'hôpital à 5 heures du matin, le même jour.

Selon son entourage, le malade n'aurait subi aucune injection d'aucune sorte. A son admission, le 15 février 1935, le malade était comateux,

avec une déviation conjuguée de la tête et des yeux vers le côté gauche. Pendant qu'on l'examinait, il eut une crise. Température rectale : $40^{\circ}5$, respiration de Cheine-Stokes. Pouls, 138, faible. Les pupilles réagissaient paresseusement à la lumière, et étaient inégales. Les réflexes tendineux des membres inférieurs étaient exagérés. Le réflexe cutéano-plantair, en extension des deux côtés. Signe de Kernig : positif. Pas de parésie ou de paralysie évidente des membres. Vessie distendue. Pas de trismus.

Au niveau de l'aîne droite, il y avait une plaie profonde et sale; longue de 3 pouces, mettant à nu les ganglions à moitié incisés, d'où sortait du pus. Il y avait encore une réaction de Frei franchement positive, puisqu'on trouvait une cicatrice pigmentaire avec une escarre centrale.

L'examen du sang montrait une leucocytose à 16.000, principalement polynucléaire.

La ponction lombaire fut pratiquée : le liquide était clair, mais sous forte pression. L'examen du liquide cérébro-spinal montra : « 136 cellules par micromillimètres cubes dont 90 étaient des polynucléaires, et le reste des lymphocytes. Albumine : 95 mgm. pour cent, globuline : 25 mgm. pour cent ». Wassermann négatif en 2 dilutions. Réac-

tion de Goldsol : 25 525 334 33. Les cultures de sang et le liquide céphalo-rachidien restaient stériles.

Un 1/10^e de cc³ de liquide céphalo-rachidien non dilué retiré du malade fut injecté dans le derme de 2 malades lympho-granulomateux : *une réaction positive* fut obtenue chez tous les deux.

En dépit des ponctions lombaires répétées, d'inhalations d'oxygène continuelles et d'injections intra-veineuses de sérum hypertonique, le malade subit des attaques répétées de convulsions épileptiformes et mourut à 8 heures du soir le même jour, 16 heures après le commencement de la première crise. L'autorisation même pour une autopsie limitée ne put être obtenue de l'entourage.

PARAPLÉGIE.

Obs. N° 4. — Lévy-Valensi, De Sèze et Imbona.
— Méningo-myélite aiguë à proténus vulgaris, complication révélatrice d'une ano-rectite lymphogranulomateuse. Soc. Méd. Hôp., Paris, 9 mai 1938.

C'est au début de mars dernier que le Docteur M. fit appel au Docteur S. de Sèze pour exa-

miner cette malade. Depuis une huitaine de jours, il soigne, dit-il, cette femme pour un épisode infectieux, fébrile, d'allure grippale, compliqué d'un foyer pulmonaire de la base droite. Déjà depuis quelques jours la température commençait à baisser, et l'état de la malade paraissait nettement amélioré, au point que le 11 mars à midi elle s'est levée pour déjeuner à la table de famille. Le déjeuner se passe normalement... Mais à la fin du repas lorsqu'elle veut se lever, ses jambes sont « comme mortes ». Elle ne les sent plus, et ne peut les mouvoir. Il faut la porter dans son lit. Le soir, aucun mouvement des membres inférieurs n'est possible... La malade ne peut plus uriner spontanément ; il est nécessaire de la sonder. C'est à ce moment que notre confrère demande au Docteur de Sèze de venir voir la malade.

Elle présente à ce moment les symptômes d'une paraplégie flasque incomplète, avec des réflexes rotuliens seulement diminués, une extension bilatérale de l'orteil.

La malade, ne pouvant être soignée chez elle, est transportée à l'Hôtel-Dieu.

Là, on assiste tout d'abord à une aggravation très nette de sa paraplégie. La paralysie gagne en hauteur, au point que la malade s'assoit avec

peine. Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont complètement abolis. Enfin, tandis que la veille l'examen de la sensibilité ne montrait qu'une hyperesthésie, le nouvel examen montre qu'il existe une anesthésie complète et totale à tous les modes, de toute la partie inférieure du corps jusqu'à une limite supérieure passant à 2 cm. au-dessus de l'ombilic ; l'anesthésie était surmontée d'une bande d'hyperesthésie en ceinture, d'environ 7 cm. de haut.

Ainsi donc, nous étions mis en présence d'une paraplégie flasque réalisant le tableau d'une *Myélite aiguë*. Les conditions d'apparition de cette myélite, survenue au décours d'une pneumopathie fébrile, au mois de mars, où la grippe sévissait avec une relative fréquence, firent penser à une myélite grippale.

La ponction lombaire devait réserver une surprise. Elle retire un liquide clair, contenant 13 polynucléaires par millimètre cube à la cellule de Nageotte, 3 grammes d'albumine par litre, réaction de Bourdet-Wassermann négative ; l'examen bactériologique y montre la présence d'un bacille mobile, Gram négatif.

Deux jours après, une seconde ponction lombaire retire un liquide zantochromique, conte-

nant 2 gr. 50 d'albumine, des hématies et 4 éléments par millimètre cube, mais dans lequel l'examen microscopique et les cultures retrouvent le même microbe mobile, Gram négatif.

L'identification de ce microbe a montré en résumé : il s'agit d'un bacille mobile ; court et trapu, se colorant surtout à ses extrémités, Gram négatif. Il pousse en 24 heures sur bouillon ordinaire, et en bouillon anaérobie, sur gélose ordinaire et sur gélose Veillon.

La culture sur gélose ordinaire est envahissante ; les colonies ne restent pas isolées : après 24 heures elles ont envahi en nappe toute la surface du milieu. La gélatine est liquéfiée : la liquéfaction débute après 24 heures d'ensemencement ; c'est une liquéfaction du type cylindrique qui, au bout de quelques jours a progressé jusqu'à atteindre le fond du tube. Le bouillon lactosé tournesolé fermente fortement avec production de gaz, le gelosé au rouge neutre tire fortement au jaune avec production de gaz.

La gélose au sous-acétate de plomb noircit fortement et se fragmente. En eau peptonée, le microbe pousse abondamment sans déterminer l'apparition de l'indol, même sur une culture âgée de plusieurs heures. L'inoculation à la souris

entraîne la mort de l'animal après 12 heures ; des germes identiques à celui qui a servi à l'inoculation sont retrouvés dans l'exsudat péritonéal, dans le sang du cœur, dans les frottis de rate.

Enfin, l'agglutination des germes de culture par les sérums agglutinants Anti T A B sont négatifs au 1/50°. Un séro-diagnostic au T A B fait avec le sérum du malade est également négatif.

Elle permet de conclure que le germe trouvé dans le liquide céphalo-rachidien n'était que le *Protéus de Hauser*.

Depuis quelques jours en effet, on était frappé par l'aspect des urines, qui laissaient au fond du bocal un dépôt purulent d'une importance tout à fait insolite. Ce pus est apparu brusquement, d'un jour à l'autre. Or, l'examen bactériologique de ce pus fut pratiqué et permit de déceler dans les urines exactement *le même germe* qu'on avait décelé deux jours auparavant dans le liquide céphalo-rachidien. Quelle était l'origine de cette cystite purulente ? On ne savait trop comment résoudre le problème, lorsque le 20 mars en retournant la malade pour voir si le siège n'était pas excorié, on remarque à la marge de l'anus, tout prêt à crever, un gros abcès qui crève en effet sous nos yeux en laissant s'écouler par un orifice poncti-

forme une abondante quantité de pus épais et crémeux.

L'examen du pus de cet abcès périrectal permet de retrouver pour la troisième fois, le même bâtonnet, très mobile, Gram négatif, troublant rapidement et fortement le bouillon en dégageant une odeur forte, se développant rapidement sur gélose.

Bref, le même *Protéus vulgaris* qu'on avait décelé déjà dans le liquide céphalo-rachidien, puis dans le pus vésical.

Restait à découvrir l'origine de cette suppuration périrectale : le toucher rectal allait l'apprendre.

Le *toucher rectal* en effet permet de déceler un rétrécissement siégeant à 3 cm. environ de l'anus, unique et très fibreux. En poussant un peu, on arrive à sentir un peu de muqueuse au-dessus de la sténose. Cette sténose donne une sensation d'épaississement, de gangue scléreuse inextensible. Au-dessus de lui, dans le canal anal, et les derniers centimètres de l'ampoule rectale, le doigt sent de volumineuses granulations d'ano-rectite proliférante et bourgeonnante.

Au toucher vaginal, on sent, à travers la paroi vaginale postérieure, le rectum, très épaissi et ir-

régulier, mais mobile, non fixé par la périrectite.

Déjà les caractères de cette suppuration périanaïale et de ce rétrécissement rectal tendaient à nous les faire considérer comme l'expression d'une localisation rectale de la Maladie de Nicolas-Favres. La réaction de Frei confirme le diagnostic, en donnant une réponse très fortement positive.

Dès que l'ouverture de la suppuration périrectale se produit, la température s'abaisse, l'abcès se tarit, les urines se nettoient peu à peu, aucune localisation nouvelle n'apparaît. Quant à la méningo-myélite, elle subit elle-même d'abord un temps d'arrêt, c'est-à-dire qu'elle cesse d'abord sa marche ascendante et envahissante. Puis apparaissent les premiers signes du passage à la spasmodicité : réapparition des réflexes rotuliens et achilléens qui bientôt s'exagèrent. Apparition de secousses dans les membres inférieurs, puis de mouvements involontaires de flexion avec phénomène de triple retrait ; c'est une véritable paraplégie en flexion qui s'installe. Dans les semaines qui suivent s'amorce une évolution régressive, ses troubles sensitifs s'effacent progressivement, bientôt la malade fléchit et étend volontairement ses deux membres inférieurs mais les progrès s'arrêtent là.

Obs. N° 5. — Observation d'un cas de paraplégie flasque post-vaccinothérapique chez un malade atteint de maladie de Nicolas-Favre. Marinesco et Grigoresco. Soc. de Neurologie de Paris, 2 mai 1935, in *Rev. de Neur.*, mai 1935.

Le malade I. Rapp., âgé de 20 ans, est entré dans le service neurologique le 2 novembre 1934 pour une paraplégie totale, des troubles sphinctériens (rétention d'urine et constipation), état fébrile et escarre de la région sacrée. La maladie avait débuté cinq jours auparavant (le 26 octobre 1934) par des douleurs articulaires aux genoux, maux de tête, transpiration profuse, fièvre, vomissements alimentaires et bilieux, engourdissement et troubles de la mobilité des membres inférieurs. Le lendemain, la sensibilité s'abolit graduellement remontant des jambes vers l'abdomen. Examiné au service de garde de l'hôpital Brancovenesc, on constata que le malade présentait une paraplégie complète avec troubles des sensibilités thermique et douloureuse, remontant jusqu'au niveau de l'ombilic. Dans le liquide céphalo-rachidien, la réaction de Nonne-Appelt et celle de Pandy, positive: 58 lymphocytes. Dans les antécédents personnels, varicelle dans l'enfance. Blen-

norragie débutant le 1^{er} avril 1934. Le 15 août apparaît une tuméfaction des ganglions inguinaux droits au début complètement indolore. On n'a pu établir si elle avait été précédée d'une ulcération penienne. Après deux mois, les ganglions arrivent à la suppuration. Par ponction on extrait du pus. L'intra-dermo-réaction de Frei est positive. On commence un traitement avec du vaccin Ionesco-Mihaesti.

On débute par l'injection d'une ampoule. 2^e injection, une ampoule. Puis on continue avec deux ampoules par jour jusqu'au total de 12 ampoules. La dernière injection est faite le 21 octobre. Les injections sont accompagnées d'une légère réaction locale et de céphalée. L'adénite a commencé à rétrocéder en cours de traitement. Une semaine après la dernière injection apparaît la paraplégie.

Le malade, de bonne constitution, fébrile avec 38°, présentait une paraplégie flasque, avec escarre de la région sacrée, des douleurs le long des membres inférieurs et à la palpation des masses musculaires.

Perceptions retardées du chaud et du froid. La sensibilité profonde normale. Choc rotulien au

genou droit ; par ponction articulaire, on extrait un liquide jaune, légèrement trouble, avec beaucoup de mucine. Le 3 novembre : Ponction lombaire : liquide clair, tension à l'appareil de Claude, minima : 14, dans la position couchée, réactions de Nonne-Appelt : positive, Pandy : positive. Lymphocytes, 17 par mmc., réaction de Wassermann : négative. La réaction de Wassermann dans le sérum sanguin : négative. L'intradermo-réaction de Frei : positive. On commença immédiatement un traitement anti-infectieux par : Salicylate de soude, urotropine, chlorure de calcium.

Le 4 novembre apparaissent les premiers mouvements de flexion du pied droit à la jambe et aux orteils du pied droit. Journallement apparaissent de nouveaux mouvements et les anciens augmentent d'amplitude, commençant par les articulations tibiotarsiennes, puis par l'articulation des genoux et l'articulation coxo-fémorale. Le 10 novembre, nouvelle ponction lombaire ; lympho = 7 par mmc. Réaction de Pandy et de Nonne-Appelt, positives, albumine, 0 gr. 80 0/00. Réaction du Benjoin Colloïdal : 221 00 220000000000. Les réflexes médico-plantaires et achilléens apparaissent à droite. L'excitation du bord interne de la plante

droite produit une flexion des orteils et une déviation interne du pied. Le lendemain apparaît un signe de Babinski à droite, mais inconstant.

Le 10 novembre, les troubles sphinctériens disparaissent, le malade peut uriner ; l'escarre est en voie de guérison. Tous les mouvements sont revenus ; le malade peut rester debout, mais ne peut marcher. La force segmentaire est très faible, Babinski à droite. Le 26 novembre, le malade peut marcher, les réflexes rotuliens et achilléens, revenus bilatéralement, sont plus faibles à gauche. Babinski inconstant des deux côtés.

Le 12 décembre, état général satisfaisant ; l'escarre est presque complètement guérie ; la marche est normale. Réflexes un peu vifs à gauche ; tendance au clonus. Babinski inconstant à gauche. Le 26 janvier 1935, le malade est complètement guéri. Ponction lombaire : 7 éléments par mmc. Réaction de Pandy : positive. Réaction de Nonne-Appelt : faiblement positive ; albumine à 0 gr. 40 0/00. Benjoin colloïdal du type albumineux.

A l'examen ophtalmoscopique : fond d'œil nor-

mal. La réaction de Frei faite avec le liquide céphalo-rachidien et le liquide articulaire a été négative. Les singes inoculés par voie intra-cérébrale et intra-péritonéale avec du liquide céphalo-rachidien et du liquide articulaire, sacrifiés après onze jours ont donné des résultats négatifs pour le virus de Nicolas-Favre.

V

ETHIOLOGIE . PATHOGENIE

Certes, tant que le virus de la maladie de Nicolas-Favre ne sera pas connu, on ne peut que rester dans le domaine des hypothèses en ce qui concerne la pathogénie de ces manifestations nerveuses.

Et tout d'abord, a-t-on le droit de considérer ces diverses complications nerveuses chez des sujets porteurs d'une lymphogranulomatose inguinale comme réellement imputables au virus lymphogranulomateux ?

De nombreux arguments plaident en faveur de cette hypothèse.

Arguments cliniques. — Ce sont certes les moindres. A noter cependant la fréquence de la céphalée (accompagnée parfois de réaction méningée) à la phase initiale, aiguë, de la maladie.

Arguments expérimentaux. — Nous avons montré précédemment l'affinité toute particulière du virus lymphogranulomateux pour le nevraxe de certains animaux. Si chez le singe, Hellerström

et Wassen ont réussi à provoquer par inoculation intra-cérébrale une véritable méningite, ce n'est pas le seul animal réceptif. On a pu, en effet, réaliser une méningo-encéphalite chez le lapin (Freund et Reiss, Chevalier, Ionesco-Mihaesti, Phylactos). Ces travaux expérimentaux prouvent que le virus lymphogranulomateux a une affinité certaine pour le système nerveux.

Au cours d'une expérience effectuée chez un paralytique général, Levaditi, Marie et Lépine ont apporté la preuve de la conservation du virus à travers de nombreux passages chez le singe et la virulence chez l'homme de la bouillie de cerveau de singe atteint de méningite poradénique. Tous ces arguments méritent d'être retenus.

Arguments biologiques. — Le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de maladie de Nicolas et Favre, n'est pas toujours normal. Midana et Vercellino ont trouvé dans deux cas les réactions de Pandey, Nonne, Weichbrodt et Boltz positives avec augmentation du taux des protéines et du nombre des cellules. Chevalier et Jean Bernard ont trouvé une réaction lymphocytaire chez une femme qui ne présentait que des troubles nerveux très discrets mais qui était par ailleurs porteuse

d'une lymphogranulomatose inguinale. Mollaret et Vieuchange ont noté des modifications importantes de la précipitation du benjoin colloïdal. Hector Cruz également, a observé une augmentation de l'urée, des chlorures et une leucocytose à type lymphocytaire.

Un argument également digne d'intérêt, est le suivant : avec le liquide céphalo-rachidien pathologique des deux sujets atteints de maladie de Nicolas et Favre, Midana et Vercellino ont pratiqué des intra-dermo-réactions à des sujets atteints de lymphogranulomatose inguinale typique. Ces intra-dermo-réactions ont donné des résultats positifs, comparables à ceux de l'intra-dermo-réaction de Frei.

Arguments thérapeutiques. — Faut-il en tenir compte ? Il est bien difficile de leur accorder de la valeur quand on connaît la chronicité de la lymphogranulomatose inguinale, son évolution rebelle à toute thérapeutique et le manque de spécificité de la médication actuelle. Signalons cependant que dans le cas observé par David et Loring, les injections de tartrate d'antimoine ont amené une amélioration considérable des crises d'épilepsie.



Tous ces arguments, cliniques, expérimentaux, biologiques, thérapeutiques, plaident en faveur de l'existence de complications nerveuses de la lymphogranulomatose bénigne. Le nombre restreint de cas publiés, la méconnaissance du virus lymphogranulomateux, ont fait cependant émettre d'autres hypothèses que nous voudrions envisager maintenant.

Dans le cas observé par Lévy-Valensy, de Sèze et Imbona et que nous avons reproduit, ces auteurs ont trouvé dans le liquide céphalo-rachidien de leur malade, du *protéus vulgaris*. En présence de ce cas, le problème qu'ils se sont posé, est le suivant : s'agit-il d'une méningo-myélite due au *protéus vulgaris* agissant comme germe d'infection secondaire au cours d'une maladie de Nicolas Favre ? Ou au contraire, s'agit-il d'une véritable complication nerveuse de la maladie de Nicolas et Favre, c'est-à-dire d'une méningo-myélite directement créée par le virus de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë, le *protéus* n'étant présent dans le liquide céphalo-rachidien qu'à titre de germe associé ?

Etudiant, à propos de ce cas, le rôle pathogène

du protéus, ces auteurs arrivent à la conclusion que le protéus est un hôte fréquent du milieu intestinal et que si des septicémies à protéus existent, ce germe est presque toujours associé à d'autres microbes.

Le protéus a pu être trouvé à l'origine de certaines méningites aiguës surtout chez l'enfant (2 fois dans 2.000 cas de méningite).

En présence de ces notions, Lévy-Valensi, de Sèze et Imbona arrivent aux conclusions suivantes :

« Il s'agit dans notre cas, non pas d'une méningite pure, mais d'une méningo-myélite aiguë, et à notre connaissance le protéus ne donne pas de myélites.

« Le liquide céphalo-rachidien est clair et n'a été à aucun moment purulent, tandis qu'on ne trouve le protéus que dans le liquide cérébro-spinal purulent des méningites aiguës ou putrides au milieu de toute une flore microbienne.

« Le protéus, saprophyte habituel de l'intestin, même quand il se trouve en dehors de l'intestin, dans le sang ou dans un foyer d'infection secondaire, semble habituellement se comporter comme un microbe associé sans pouvoir pathogène propre. »

Aussi pour ces auteurs, la découverte d'un microbe d'infection secondaire tel que le *protéus vulgaris* dans le liquide céphalo-rachidien, n'exclut pas le rôle du virus spécifique de la maladie de Nicolas-Favre dans l'étiologie de cette localisation nerveuse, mais soulève l'hypothèse d'une exaltation du pouvoir neurotrope de ce virus par certaines associations microbiennes.



Le problème des complications nerveuses de la maladie de Nicolas et Favre est à peine posé. Trop de données manquent encore pour qu'il soit permis de tirer des conclusions définitives. Il a semblé intéressant, cependant, de faire une mise au point des notions actuelles sur ce sujet.

VI

CONCLUSIONS

1° Si la découverte par Frei d'une réaction d'allergie cutanée, a permis d'élargir considérablement le cadre de la maladie de Nicolas et Favre, aux différentes localisations classiques et bien connues, semblent devoir s'ajouter actuellement les manifestations nerveuses.

2° De nombreux arguments plaident pour la nature réellement lymphogranulomateuse de certaines complications nerveuses survenues au cours de la maladie de Nicolas et Favre :

a) Arguments cliniques : la fréquence de la céphalée (et même de la réaction méningée, à la phase initiale de la maladie) ;

b) Arguments expérimentaux :

- 1° Affinité du virus lymphogranulomateux pour le névraxe de certains animaux d'expérience ;
- 2° Réalisation chez le singe d'une méningite poradénique typique ;
- 3° Virulence chez l'homme, d'une bouillie de névraxe de singe atteint de névraxite lymphogranulomateuse ;

c) Arguments biologiques :

- 1° La constatation de modifications du liquide céphalo-rachidien chez des sujets porteurs d'une lymphogranulomatose inguinale (Midana et Vercellino, Mollaret et Vieuchange) ;
- 2° La réaction de Frei positive au cours de certaines manifestations nerveuses.
- 3° Au point de vue clinique, ces manifestations peuvent se manifester par :
 - céphalée simple ou accompagnée de photophobie et raideur de la nuque ;
 - myalgies et névrites ;

— formes graves : méningo-myélites, paraplégie, convulsions, méningo-encéphalite.

4° Certains auteurs ont souligné le rôle possible d'un germe d'infection secondaire (protéus vulgaris, par Lévy-Valensi, de Sèze et Imbona), ce germe n'ayant d'ailleurs fait qu'exalter le pouvoir neurotrope du virus lymphogranulomateux.

Vu, le Doyen :

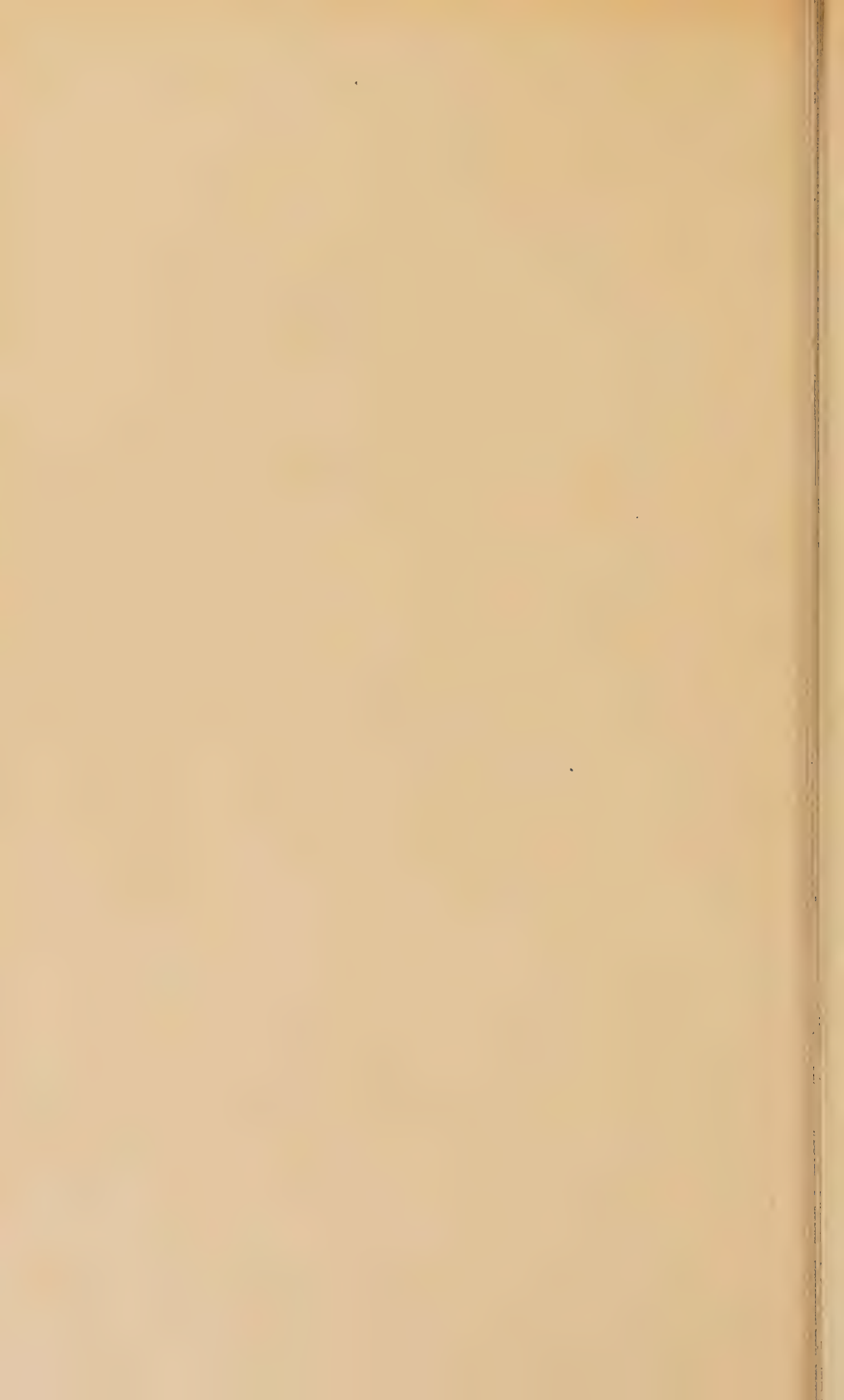
TIFFENEAU.

Vu, le Président de thèse :

L. TANON.

*Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :*

ROUSSY.



VII

BIBLIOGRAPHIE

CAMINOPETROS. — Recherches épidémiologiques et expérimentales sur la maladie de Nicolas et Favre (Soc. de Path. exotique, 12 juin 1935).

CHEVALIER et Jean BERNARD. — La méningite chronique atténuée de la poradénite inguinale humaine. — *Le Sang*, 1932, p. 573.

COTTINI. — Ricerche sull'etiologia del linfogranuloma inguinale. — *Riforma medica*, 26 mars 1938.

CRUZ (Hector). — Le liquide céphalo-rachidien dans la maladie de Nicolas et Favre. — *Revista Medica de Chili*, février 1937.

GRUNBERG. — Contributions à l'étude des complications nerveuses de la maladie de Nicolas Favre. — Thèse, Paris, 1938.

E. von HAAM et R. d'AUNOY. — Virulence du liquide céphalo-rachidien dans la lymphogranulomatose inguinale. — *The Journal of the American Medical Association*, 9 mai 1936.

E. von HAAM et d'AUNOY. — Infectivité du liquide céphalo-rachidien dans la lymphogranulomatose inguinale. — *The Journal of the American Medical Association*, 9 mai 1936.

HELLERSTRÖM et WASSEN. — Meningo-enzéphalitique Veränderungen bei Affen nach intracerebraler Impfung mit lymphogranuloma inguinale. — VII^e Congrès International de Dermatologie et Syphiligraphie, Copenhague, Août 1930.

IONESCO-MIHAESTI. — Sur les localisations nerveuses du virus lymphogranulomateux inoculé par voie péritonéale chez le singe. — *Bull. Acad. de Médecine*, 1933, p. 652.

IONESCO-MIHAESTI, TUPA, WISNER et BADENSKI. — Syndrome aigu pseudo-tabétique à la suite de l'inoculation expérimentale de lymphogranulomatoze inguinale. — Ch. Académie des Sciences, 1932, p. 562.

LEMIERRE. — Sur un cas de septicémie à protéus vulgaris. — *Bull. Méd. de Paris*, septembre 1934.

LEVADITI (C.). — A propos de la communication de Ionesco-Mihaesti sur « Les localisations nerveuses du virus lymphogranulomateux inoculé

par voie intra-péritonéale chez le singe ». — Acad. de Médecine, 1933, p. 684.

LEVADITI (Jean). — La maladie de Nicolas-Favre expérimentale. — Thèse, Paris, 1936.

LEVADITI, RAVAUT, LÉPINE et SCHOEN. — Sur les propriétés d'un virus pathogène pour le singe, présent sans certains bubons vénériens de l'homme. — Acad. des Sciences, 1930, p. 130.

LEVADITI G., RAVAUT et I. LEVADITI. — Essais d'adaptation du virus lymphogranulomateux au testicule et au névraxe du lapin. — Ch. de la Société de Biologie, 1933, p. 1672.

LEVADITI C. et LEVADITI Jean. — Certaines formes de tabès sont-elles dues au virus de la maladie de Nicolas-Favre ? — *Bull. Acad. de Médecine*, 1934, p. 796.

LEVADITI et MOLLARET. — L'intra-dermo-réaction de Frei chez les tabétiques. — Ch. Soc. Biologie, 1934, t. 115, p. 107.

LÉVY-VALENSI, DE SÈZE et IMBONA. — Méningo-myélite aiguë à protéus vulgaris. — Complication révélatrice d'une anorectite lymphogranulomateuse. — Soc. Méd. Hôp., Paris, 9 mai 1938.

LÉVY-VALENSI et S. DE SÈZE. — Sur les complications nerveuses au cours de la maladie de Nicolas-Favre. — *Presse Médicale*, 19 avril 1939.

MACAIGNE. — Infections à *protéus vulgaris*. — (Nouveau Traité de Médecine de Roger-Widal-Tessier), Masson, 1926.

MARINESCO et GRIGORESCO. — Guérison d'un cas de paraplégie flasque vaccinothérapique chez un malade atteint de maladie de Nicolas-Favre. — *Revue de Neurologie*, mai 1935.

MIDÄNA et VERCELLINO. — Les altérations du système nerveux central de l'homme dans la poradénite inguinale. — *Bull. Soc. Fr. Dermato. et Syph.*, 1934, p. 161.

MOLLARET et VIEUCHANGE. — Recherches sur le liquide céphalo-rachidien dans la forme rectale de la maladie de Nicolas-Favre. — *Ch. Soc. Biologie*, 10 juillet 1937.

NICOLAS et LEBEUF. — Etude expérimentale de la maladie de Nicolas-Favre. — *Journal Médical Français*, Décembre 1935.

PHYLACTOS. — Névrauxite expérimentale du lapin par inoculation intra-cérébrale du virus de la

lymphogranulomatose des ganglions inguinaux. — *Presse Médicale*, 1935, N° 23, p. 493.

PRATS (Florencio). — Contributions à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale aiguë. — *Revista Argentina de Dermato-Sifilologia*, Nov. 1935.

RAJAM. — Exposé d'un cas de lymphogranulomatose inguinale mortelle par méningo-encéphalite. — *Brit. J. Ven. Disease*, Oct. 1936.

SACQUÉPÉE. — Action pathogène du protéus. — Doplès et Sacquépée. — *Précis de Bactériologie*, Baillière, 1933.

SCHOEN. — Nouvelles données expérimentales sur le virus de la lymphogranulomatose inguinale. — *Annales de l'Institut Pasteur*, Mars 1939.



